UNIVERSITE PARIS - SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

année 1973 THESE N° 19

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

diplôme d'Etat, par :

Bernard, Claude DELANGRE
né le 7 décembre 1939 à Angoulème (Charente)

présentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE PAGET DU SEIN; A PROPOS DE QUARANTE DEUX CAS CERTIFIES PAR L'HISTOLOGIE.

****

Président : Monsieur le Professeur M. TUBIANA

****

Paris - 1973

UNIVERSITE PARIS - SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD.

année 1973 THESE N°

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

diplôme d'Etat, par :

Bernard, Claude DELANGRE
né le 7 décembre 1939 à Angoulème (Charente)

présentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE PAGET DU SEIN ; A PROPOS DE QUARANTE DEUX CAS CERTIFIES PAR L'HISTOLOGIE.

****

Président : Monsieur le Professeur M. TUBIANA

****

Paris - 1973.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma femme

A mon fils

En témoignage de mon affection

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0010

A Monsieur le Professeur Maurice TUBIANA

Chef du Département des Radiations,

Directeur de l'Institut de Recherche de Radiobiologie Clinique, I.N.S. E. R. M.

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur CALLE,

Chef de Service à la Fondation Curie - Institut du Radium, section médicale et hospitalière.

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et aidé de ses conseils.

En témoignage de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur CHAVANNE,

Directeur de la Section Médicale et Hospitalière de la Fondation Curie - Institut du Radium.

Nous remercions vivement les Docteurs

MAZABRAUD, Chef du Service d'Anatomopathologie,

LAURENT, Service d'Anatomopathologie,

qui nous ont aidé de leurs précieux avis.

Table des matières

		Pages
I.	Introduction et historique	1
II.	Etiologie	6
III.	Anatomoclinique	9
IV.	Histogénèse	13
V.	Diagnostic positif et différentiel	19
VI.	Traitement	24
VII.	Résultats	28
VIII.	Observations personnelles	37
IX.	Conclusion	55

Bibliographie 58

I. INTRODUCTION ET HISTORIQUE.

Lorsqu'en I874 Sir John PAGET décrivit l'affection mammaire qui porte son nom, il se limitait à une description anatomoclinique concernant "une lésion rare du mamelon", observée chez les femmes à partir de 40 ans, caractérisée d'abord par une dermatose d'allure eczématiforme, précédant l'infiltration cancéreuse progressive de la glande mammaire. Son mérite était, essentiellement, de considérer tout l'intérêt qu'il pouvait y avoir à saisir une étape toute initiale, toute extérieure annonçant de plus ou moins loin le redoutable cancer du sein.

Toutes les conceptions de l'étape "précancéreuse" étaient déjà contenues dans cette description, mais à l'époque les moyens d'une étude histologique, à fortiori cytologique étaient limités pour ne pas dire inexistants.

L'on comprend alors, qu'après quelques décennies d'un silence quasi-total, la littérature ait recommencé à s'intéresser à la question de la maladie de Paget du sein dès lors que les recherches purent s'orienter vers la topographie, la localisation, le point de départ, l'histologie et la cytologie de la lésion. On peut dire que toute l'histoire de la maladie de Paget du sein est celle de la découverte progressive de ses aspects cytologiques.

Si en effet, nous suivons selon un ordre chronologique les écrits publiés, nous voyons qu'après les descriptions anatomocliniques de ELBOGEN en I908, de SEKIGUCHI en I917, qui le premier signale la possibilité de lésions extra-mammaires identiques à celles du Paget du sein, de INGLIS en I936, MUIR à partir de I935 s'oriente vers la pathogénie de l'affection et vers la signification des lésions susceptibles de lui être associées.

Mais une étape décisive n'est atteinte qu'en I951 avec les premières études cytologiques de EISEN et TAFT : il s'agissait d'une femme de 41 ans, présentant depuis six mois un écoulement séreux mammaire intermittent, parfois sanglant, lorsque se constituèrent des érosions cutanées du mamelon : l'examen cytologique du produit de secrétion

après coloration au Papanicolaou permit de constater la présence de cellules, isolées ou groupées, larges, arrondies ou allongées, avec des noyaux de dimensions variables, des diversités morphologiques et tinctoriales. Pour ces auteurs, il s'agit de cellules cancéreuses d'origine galactophorique : ce qu'ils confirment par la biopsie et l'examen histologique de la pièce de mastectomie.

LENNOX la même année caractérise sur le plan histochimique les cellules spécifiques du Paget du sein, mais en se fondant sur l'étude d'une localisation vulvaire.

La notion d'un stade tout initial, "incipient" d'une tumeur maligne du sein est alors admise.

LIARAS en I952 examine un écoulement séreux survenu lui, six mois après l'apparition d'excoriations du mamelon, et trouve de nombreuses cellules malignes, d'un diamètre moyen de 30 microns, à cytoplasme éosinophile, réduit par rapport au très grand noyau ovalaire ou en croissant, hyperchromatique.

TZANCK en I953 rapporte deux observations de Paget du sein apparemment à leur début. Cependant dans l'une d'elles une métastase ganglionnaire axillaire était déjà constituée. Chaque fois le diagnostic cytologique a été confirmé par le diagnostic histologique, avec colorations au May-Grunwald-Giemsa. Il est frappé par l'abondance de cellules d'aspect malin, isolées, ou en placards, au milieu des éléments du sang, aux limites toujours nettes, indépendantes les unes des autres. Les cellules sont le plus souvent monstrueuses, les noyaux, irréguliers de volume, sont très basophiles, parfois doubles ou triples, nucléolés, avec une chromatine dense, en amas irréguliers, un cytoplasme abondant, souvent vacuolé, jaune bistre, avec parfois des inclusions pigmentaires. TZANCK pense que le cytodiagnostic permet de classer le Paget du sein parmi les dyskératoses et de le différencier de la maladie de Bowen en particulier. La même année, VERONESI insiste sur l'intérêt du cytodiagnostic de l'affection qu'il définit comme un carcinome intra-ductal épidermotrope du mamelon.

COLCOCK, en I954 cherche à préciser le pronostic du Paget du sein par rapport aux autres formes de cancers mammaires.

SICARD et collaborateurs en I955, s'efforcent d'établir le diagnostic cytologique des écoulements séro-sanglants par le mamelon : pour lui, un frottis positif impose l'intervention avec biopsie extemporanée, un frottis négatif étant sans valeur.La coloration de Papanicolaou a pu donner dans un cas des images cytologiques bénignes, alors que les aspects histologiques étaient malins ; il faut donc savoir interpréter les résultats du cytodiagnostic. Par contre, la même année BRILL diagnostique un Paget sur simple écoulement mamelonnaire avec histologiquement confirmation d'un carcinome intracanaliculaire.

On commence alors à s'apercevoir que cette affection mammaire maintenant bien connue, plus systématiquement recherchée, et diagnostiquée avec précision, ne doit plus être considérée comme rare, et HELMAN en I956 en rassemble 27 cas. LATTES et HAAGENSEN la même année fondent leurs travaux sur 86 cas.

DERIU utilise des prélèvements par ponction tumorale pré-opératoire pour ses études cytologiques, tandis qu'en I958 QUERO et MASO, de Cuba, décrivent six observations de lésions mammaires suspectes : chez deux malades avec lésions exzématiformes mamelonnaires : pour l'un les frottis et biopsies cutanées ont été négatifs, alors que pour l'autre ils revèlèrent un cancer alvéolaire indépendant du mamelon. Sur les quatre autres malades, le diagnostic de Paget était évident sur le plan clinique dans deux cas : lésions aréolaires étendues, destruction du mamelon, cytologie positive. Comme éléments caractéristiques, QUERO cite l'élévation du rapport N/C, la pycnose, les gros nucléoles, la vacuolisation du cytoplasme, la présence de quelques noyaux nus d'allure maligne après Papanicolaou. NEUBECKER en I961 signale la présence de mucine, de mélanine et de glycogène à l'examen histochimique de Paget du mamelon. A partir de cette date TOKER commence une série de publications fort importantes, nous y reviendrons plus loin à propos de l'ultrastructure des canalicules mammaires et des cellules claires de l'épiderme mamelonnaire. A partir de I962, TEMINE et ses collaborateurs apportent une série de travaux consacrés à l'étude cytologique et histologique du Paget du sein. Ils insistent sur la possibilité de localisations à l'extrémité du mamelon, de formes "incipiens". En I964 ils décrivent un cas de Paget de la vulve, dont ils font une étude cytologique et histochimique.

Les travaux se multiplient ces dernières années, observations isolées, séries et surtout études cyto-histologiques et discussions histogénétiques :

- ORR, WIMAN en I963, ABOUMRAD qui note un carcinome mammaire lipidosecrétant associé à un Paget mammaire, et donne une signification de malignité à l'activité secrétoire traduite par des enclaves lipidiques,

- ADAMSONS et REISFELD qui en I964 suivent la migration intradermique des cellules pagétiques,

- SERAFINO dont la malade présente un Paget du sein six ans après hystérectomie et castration pour fibrome utérin,

- MASCARO qui, en I965 consacre une étude aux tumeurs intra-épidermiques constituées par des cellules claires. L'année suivante HURIEZ revient sur les localisations extra-mammaires de la maladie de Paget mammaire,

- DUTRA simplifie le cytodiagnostic,

- BERNHARD apporte trois cas personnels,

- C. GROS et LE GAL montrent les ressources de la mammographie,

- TOURAINE et CIVATTE replacent le Paget parmi les tumeurs de nature épithéliale,

- DANIEL (I968) insiste sur l'importance des états cutanés précancéreux.

Puis sont publiés, en I969, les premières descriptions ultrastructurales par SAGEBIEL, par HOLLMAN et VERLEY qui étudient deux cas au microscope électronique,

- CRICHLOW rappelle que l'affection peut s'observer chez l'homme, et rassemble 29 cas antérieurement publiés,

- CHRISTOPHERSON tente d'établir un pronostic des cancers du sein selon le type histopathologique,

- TAYLOR situe le Paget parmi les cancers bien différenciés du sein (I970),

Citons encore de I970 les mensurations cytophotométriques des cellules pagétiques du sein et de la vulve par SACHS, les examens électronicroscopiques de ISHIBASHI,

- en I971, C. GROS et GIRARDIE publient les données ultrastructurales permettant d'établir l'origine des cellules de Paget du mamelon.

A cette abondante documentation, nous ajouterons nos quarante deux observations recueillies de I960 à I967 à la Section Médicale et Hospitalière de la Fondation Curie-Institut du Radium. Des travaux publiés de nos cas, nous tenterons de dégager les grandes lignes qui actuellement donnent au Paget mammaire une place très particulière parmi les tumeurs malignes du sein. Nous verrons donc :

- l'étiologie

fréquence, âge, position gynécologique et obstétricale de la malade,

- l'anatomoclinique

notion de masse palpable intra-mammaire, d'envahissement ganglionnaire, évolution spontanée,

- l'histogénèse

- le diagnostic positif et différentiel,

- le traitement et ses résultats.

C'est dans le chapitre qui termine notre travail que nous exposerons nos observations.

II. ETIOLOGIE .

FREQUENCE

On admet que la maladie de Paget ne représente que 3 à 5 pour cent de tous les cancers du sein. On peut tabler sur la rareté du Paget du sein en constatant que les publications ne concernent guère de grandes séries, souvent inférieures à 20 cas.

S. KAY a revu tous les dossiers et les coupes de malades traitées pour cancer du sein au Medical College of Virginia du 1 aout 1950 au 31 décembre 1965 : sur un total de 700 cancers du sein, la fréquence du Paget a été de 4,3 % (23 cas).

Pour MAIER, cette fréquence étudiée sur un nombre de 900 femmes atteintes de cancer du sein est de 1,5 % soit 140 cas (Comité pour l'étude du cancer du sein de Philadelphie de 1951 à 1964).

ASHIKARI et ses collaborateurs ont pu réunir entre 1950 et 1968, au Memorial Hospital un total de 214 cas de maladie de Paget du sein, avec vérification histologique, ce qui représente 3,2 % de tous les cancers du sein vus pendant cette période.

SEXE

Indiquons, pour ne plus y revenir, puisque cet aspect de la question se situe hors de notre étude, que le Paget du sein chez l'homme est très rare: sur les séries établies, le sexe masculin ne représente que I pour IOO des cas. Un travail récent n'a retrouvé que 29 cas mondiaux de Paget mamelonnaire masculin histologiquement et cytologiquement confirmés.....

AGE

Dans sa description princeps, J. PAGET fixait l'âge minimal à 40 ans.

MAIER et collaborateurs ont établi la répartition des âges de 137 femmes atteintes de Paget du sein ; la courbe ainsi construite est presque superposable à celle exprimant la répartition de l'ensemble des cancers du sein, à savoir une grande prédominance entre 40 et 60 ans, puis une chute rapide jusqu'à 80 ans, alors qu'entre 25 et 35 ans, la fréquence est supérieure pour le Paget, et que l'ascension est très brusque entre 35 et 40 ans. Pourtant le chiffre maximal, sous forme d'un pic, se situe dans le groupe d'âges 60-69 ans alors qu'un pic à peu près égal pour l'ensemble des cancers du sein est placé entre 40 et 49 ans.

ETAT GYNECOLOGIQUE ET OBSTETRICAL

La localisation élective de la maladie de Paget au niveau du sein et de la vulve incite à penser qu'une activité hormonale ne saurait lui être étrangère. Peu d'auteurs cependant se sont intéressés à cette question. Aussi l'étude de MAIER est-elle particulièrement intéressante :

- sur 137 femmes ayant eu un diagnostic de certitude de maladie de Paget du sein, 24 pour cent n'étaient pas encore ménopausées; taux égal à celui trouvé chez l'ensemble des porteurs de cancer du sein.

- sur ces 137 femmes, 40 étaient des nullipares, 85 avaient eu un ou plusieurs enfants ; on ignore ce renseignement dans 12 cas. Toutefois, le taux de 29 pour cent de nullipares est un peu plus élevé que le taux établi chez l'ensemble des femmes ayant un épithélioma du sein, et qui n'est que de 24 pour cent. MAIER relève un allaitement pendant un mois ou davantage chez 60 pour cent des femmes ayant eu des enfants, chiffre qui ne diffère pas de celui établi dans l'ensemble des malades ayant eu un cancer du sein.

FACTEURS RACIAUX

Les statistiques américaines montrent que parmi les Paget du sein, figurent 12 % de femmes noires, alors que pour l'ensemble des cancers mammaires ce taux est de 15 %.

En conclusion:

La fréquence de la maladie de Paget du sein se situe entre 3 et 5 pour cent de tous les épithéliomas mammaires.

III. ANATOMOCLINIQUE .

LES LESIONS CUTANEES

C'est à la fois l'élément distinctif de cette variété tumorale, et un signe précoce à ne pas manquer.

*mamelonnaires

Pour MAIER, ces altérations sont présentes dans 90% des cas, avec pour manifestation initiale et précoce, une fine vésicule sur l'aréole, qui perd son caractère alarmant par sa régression, et aussi par les circonstances de sa constitution : changement de soutien-gorge, de savon, ou toute autre raison susceptible d'expliquer l'irritation. Chez un tiers des femmes, la lésion mamelonnaire apparait trop insignifiante pour retenir l'attention. Pourtant il peut y avoir une érosion, une formation de croûte, puis une eczématisation des lésions cutanées. Toutefois la persistance de cet "eczéma" finit par inciter la femme à consulter, et l'on peut dire que dans la majorité des cas c'est là le symptôme à la consultation.

*aréolaires

L'aréole puis la peau environnante sont envahis par un placard érythémateux, squameux et croûteux, à limites nettes. Mais à tous ces stades, persiste un caractère séméiologique fondamental : l'unilatéralité des lésions dont l'évolution est progressive, chronique.

LA TUMEUR MAMMAIRE

Chez 30% des malades, c'est la palpation d'une masse intra-mammaire qui a été le premier signe clinique, suivie ou non, ultérieurement d'une ulcération du mamelon.

LES AUTRES SIGNES CLINIQUES

Un écoulement sanglant par le mamelon a été le premier signe à apparaitre dans 20 cas sur 137 (MAIER).

Dans cette même série, chez 24% des malades, le tableau est dominé par une douleur, une sensibilité ou un prurit au niveau du mamelon en tant que manifestation initiale.

En pratique : sur le plan clinique, on peut distinguer trois formes dont les fréquences sont grossièrement les suivantes (ASHIKARI, KAY, HAAGENSEN) :

a) lésion du mamelon apparemment isolée : 40 %

b) lésion du mamelon et tumeur mammaire associée : 50 %

c) tumeur mammaire apparemment isolée 10 %

Donc, on peut dans environ 10 pour cent des cas se trouver devant une femme sans eczéma mamelonnaire net, la seule manifestation étant la présence d'une masse intra-mammaire sans caractères propres à la distinguer des autres cancers. C'est alors l'examen histologique systématique de la pièce opératoire qui révèle la lésion cutanée (HAAGENSEN).

ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

Les divers auteurs que nous avons consulté ne donnent pas la fréquence de l'envahissement clinique des ganglions axillaires.

Par contre, ASHIKARI, dans une série de 214 cas, donne la fréquence de l'envahissement histologique de ces ganglions.

Sur 96 malades, sans masse palpable, 13 pour cent seulement présentaient un envahissement ganglionnaire axillaire (6 fois les métastases étaient de degré I, 7 fois elles étaient de degré II et III). Mais sur les 113 malades avec masse cliniquement palpable, 65 pour cent avaient un envahissement axillaire (20 de degré I, 54 des trois degrés).

HAAGENSEN, dans une série de 70 cas traités par mastectomie radicale, donnent les chiffres suivants :

Forme clinique.	nombre de cas.	envahissement ganglionnaire axillaire	
		nombre.	pourcentage.
Erosion du mamelon isolée	17	1	6,9
Erosion du mamelon et tumeur mammaire associée	33	20	60,6
Tumeur mammaire isolée	20	12	60
Toutes formes de Paget du sein	70	33	47,1
Tous les cancers du sein traités de 1915-1942 -Presbyterian Hospital.	1135		61,8

Il semble donc que l'envahissement ganglionnaire axillaire au cours de la maladie de Paget du sein soit légèrement inférieur à celui des épithéliomas mammaires.

Evolution

On ne peut guère parler d'évolution spontanée de la maladie de Paget du sein, puisque sitôt porté le diagnostic, un traitement est mis en oeuvre.

Ce sera donc avec l'appréciation des résultats thérapeutiques, que nous pourrons apprécier la malignité de la lésion, en particulier en la comparant avec celle des autres cancers du sein.

IV HISTOGENESE

Trois hypothèses ont été formulées :

1) la lésion débute au niveau des canaux galactophores, et envahit secondairement le revêtement cutané du sein et l'aréole,

2) la lésion débute au niveau du revêtement épithélial et se propage en profondeur dans le système canaliculaire,

3) ou encore, il s'agit de deux lésions indépendantes, les constatations faites au niveau du mamelon représentant une entité néoplasique tandis que le carcinome infiltrant du sein en est une seconde.

L'histocytologie montre cependant l'identité des éléments néoplasiques dans les lésions mamelonnaires et dans la tumeur mammaire sous-jacente.Mais, comme le sein est un organe tégumentaire dont les canaux sont originaires de l'épithélium superficiel, toutes les explications sont plausibles.

Selon ASHIKARI l'histogénèse de la maladie de Paget du sein, l'origine des cellules pagétiques, leurs rapports avec le carcinome mammaire sous-jacent, n'ont pas encore été pleinement élucidés. Trois hypothèses ont été formulées, distinctes, et même contradictoires :

1) INGLIS, MUIR soutiennent que les cellules pagétiques sont néoplasiques, et dérivent des cellules du carcinome mammaire, sous forme de métastases, ou par migration vers la périphérie ;

2) CHEATLE et CUTLER admettent que les cellules pagétiques sont au départ des cellules épidermoïdes qui se transforment in situ en éléments néoplasiques, sans avoir aucun rapport avec le carcinome sous-jacent. Les examen histochimiques utilisant les colorations par PAS ont cependant montré que les cellules pagétiques sont très fortement PAS positives, qu'elles résistent aux diastases, qu'elles ont une teneur élevée en mucopolysaccharides neutres plus en faveur d'une origine glandulaire que d'une origine épidermique.

3) enfin pour WILLIS dans de nombreux cas, il n'existe pas de relation entre la lésion mamelonnaire et le carcinome envahissant du sein ; KAY dit avoir lui aussi observé chez quelques malades une maladie de Paget du mamelon sans carcinome mammaire associé ; mais on peut toujours arguer que le nombre des coupes a été insuffisant et que l'aspect de malignité a ainsi échappé à l'anatomopathologiste.

Des cas non exceptionnels de maladie de Paget du sein histologiquement vérifiée sont rapportés sans qu'un carcinome sous-jacent ait pu être trouvé, et cela malgré des recherches anatomopathologiques très soigneuses sur la pièce opératoire . Dans de tels cas on est autorisé à admettre que les altérations mamelonnaires précèdent le développement du carcinome, comme PAGET l'avait lui-même indiqué dans ses travaux princeps.

Une dernière explication serait que le carcinome mammaire existe dans tous les cas, mais parfois sous forme de foyers microscopiques échappant à l'examen anatomopathologique. ASHIKARI insiste sur le fait que dans sa propre série de 214 cas histologiquement confirmés de Paget du sein, il a constaté six fois un carcinome lobulaire associé à la lésion superficielle ; deux carcinomes lobulaires étaient infiltrants, mais quatre s'étaient développés in situ.

Actuellement, on définit la cellule pagétique comme une cellule épithéliale néoplasique d'origine ductale, proliférant dans un épiderme non-néoplasique, normal ou pratiquement normal au niveau des ouvertures périphériques des canaux principaux du mamelon. Le noyau est souvent gros, hyperchromatique, avec des amas de chromatine, par conséquent présente les critères admis de malignité. Parfois, le noyau est refoulé vers un côté d'un cytoplasme vacuolé, et les caractères nucléaires sont alors difficiles à estimer, mais ces cellules diffèrent des cellules d'un carcinome secrétant. Le cytoplasme des cellules pagétiques apparaît plus pâle que l'épiderme environnant et présente des granulations PAS positif résistant à la digestion diastatique.

Mais les cellules claires de l'épiderme mamelonnaire ne sont pas

forcément malignes.

TOKER sur 340 examens cytologiques de mamelon de seins cancéreux, trouve dans 31 cas des infiltrats de cellules claires bénignes. Dans un seul de ces cas coexistait un carcinome ductal. Ces infiltrats épidermiques non néoplasiques doivent donc être distingués des infiltrats de la maladie de Paget du mamelon. Dans les conditions normales par conséquent il existerait dans le mamelon du sein non cancéreux des aggrégats de cellules claires contenant des structures tubulaires évoquant les canaux mammaires. TOKER se demande si ces structures cellulaires présentes dans l'épiderme mamelonnaire normal n'offriraient pas une base anatomique pour le développement de la maladie de Paget qui, ainsi deviendrait une affection maligne primitive intra-épidermique. Ces cellules mamelonnaires claires ont été trouvées à l'autopsie de 18 sujets décédés d'affections diverses, malignes ou non, mais sans cancer du sein ni maladie de Paget, en particulier parce qu'ils ne coexistent pas avec un carcinome mammaire sous-jacent.

Mais il reste à expliquer la présence de ces curieuses cellules claires dans le mamelon de seins non pagétiques, cellules qui, d'ailleurs sont dépourvues de signes de malignité des authentiques cellules pagétiques.

La nature des cellules claires, leur signification, restent à préciser : les éléments tubulaires du système à cellules claires nous paraissent d'une importance particulière : composées de cellules cuboïdes disposées autour d'une lumière centrale, ces structures ne sont pas, à l'évidence, d'origine lactifère, sébacée ou sudoripares. Car les glandes lactifères (TOKER), sébacées et sudoripares (LEVER) ont des canaux tapissés dans leurs segments intra-épithéliaux d'un épithélium squameux ou dérivé de celui-ci. Les tubules que TOKER a rencontrés lors de l'étude de l'épiderme mamelonnaire à cellules claires ressemblent de très près aux canaux mammaires. De plus les cellules claires qui s'y trouvent sont analogues aux cellules claires des lumières dans l'épithélium mammaire. Ces tubules diffèrent toutefois des canaux galactophores en ceci que leur épithélium n'a qu'une seule couche de cellules, alors que les canaux mammaires ont deux couches cellulaires. Le fait que les structures ductales présentes dans l'épiderme mamelonnaire ne

reproduisent pas entièrement l'architecture mammaire normale, en particulier parce qu'elles ne communiquent pas avec l'extérieur, incite à penser qu'il s'agirait de "tubules avortés".

L'origine des structures ductales reste hypothétique. Comme il est dit plus haut, les cellules claires considérées isolément, les amas solides et les tubules constituent un seul et même système, sans qu'on puisse dire lequel des éléments a précédé les autres. Les cellules et les amas solides pourraient dériver de bourgeonnement des structures tubulaires.

Mais il est également plausible que l'inverse se produise, c'est-à-dire que la composante tubulaire pourrait provenir d'une différenciation tubulaire à l'intérieur des aggrégats solides.

Il semble également impossible de préciser si les systèmes à cellules claires sont originaires de l'intérieur de l'épithélium épidermique, ou ampullaire, et s'ils ont secondairement migré dans ces régions, en provenance des parties terminales des plus gros canaux lactifères. Cette dernière éventualité n'est pas impossible pour TOKER, qui envisage une situation analogue à celle de la migration des cellules néoplasiques dans l'épiderme au cours de la maladie de Paget du sein. Une migration de ce type pourrait bien se produire également à la jonction des autres systèmes ductaux, par exemple dans les glandes sudoripares, avec l'épiderme. Enfin, une autre explication de la présence de ces systèmes à l'intérieur de l'épiderme mamelonnaire réside dans la possibilité d'une différenciation mammaire avortée dans la couche basale, au cours de la vie embryonnaire, ou post-natale.

La présence de ces cellules claires non néoplasiques à l'intérieur de l'épithélium mamelonnaire contribue à la grande diversité d'opinions émises sur la nature des cellules pagétiques. Pour ORR et PARISH, les cellules observées dans l'épiderme mamelonnaire normal pourraient être identiques à celles du Paget. Mais ces auteurs n'établissent aucune distinction entre cellules claires du mamelon normal, et cellules pagétiques qu'ils se contentaient de considérer comme des mélanocytes dégénérés : interprétation que refuse TOKER, pour qui les

cellules pagétiques présentent des stigmates indéniables de malignité. L'absence de distinction entre cellules claires du mamelon normal et cellules pagétiques a contribué à des conclusions erronées selon lesquelles ces dernières ne sont pas malignes.

Pour TOKER, la présence de systèmes de cellules claires apporte des éléments positifs dans le problème de l'histogénèse de la maladie de Paget du sein : TOKER est d'avis que les infiltrats pagétiques représentent, au moins dans certains cas, une incursion métastatique dans l'épiderme, alors que la présence d'une population cellulaire non néoplasique, de type mammaire, à l'intérieur de l'épiderme mamelonnaire, peut servir de base anatomique pour le développement d'un carcinome primaire intra-épidermique de la classe ductale à l'intérieur de cette couche cellulaire, opinion soutenue par beaucoup d'auteurs. On arrive ainsi à l'hypothèse que le syndrome de la maladie de Paget du sein pourrait être produit par divers mécaniques histogénétiques ; par atteinte secondaire de l'épiderme par la migration jusqu'à lui de cellules tumorales dérivées d'une tumeur maligne ductale terminale associée, cela au moins dans certains cas ; mais aussi par la conversion primaire d'éléments intra-épidermiques mammaires en carcinome ductal sous l'influence d'une stimulation appropriée, cela dans d'autres cas.

La présence de cellules claires dans l'épiderme mamelonnaire normal est donc responsable d'une certaine confusion dans les conceptions histogénétiques de la maladie de Paget du sein ; mais ses conséquences pratiques ne semblent pas graves, la confusion diagnostique et thérapeutique parait pouvoir être évitée. Les cellules claires ne provoquent aucune manifestation extérieure comme le font les cellules pagétiques. Il est donc improbable qu'on les trouve dans des biopsies de pièces opératoires ; elles peuvent, par contre, être fortuitement trouvées sur des biopsies provenant d'une lésion bénigne, par exemple un eczéma du mamelon, et si leur véritable nature n'est pas reconnue, elles risquent d'être considérées comme traduisant la maladie de Paget. Certes dans des Paget authentiques, on trouve parfois des cellules de dimensions moindres que ce n'est habituellement le cas. Dans un tel infiltrat, de plus, bien des éléments peuvent individuellement présenter un aspect normal. Il faut donc redoubler de vigilance dans

l'étude cyto-histologique afin de déceler les anomalies nucléaires qui signeront le diagnostic de malignité.

Il faut donc enfin insister sur le fait que les cellules claires non néoplasiques souvent de grandes dimensions, par l'abondance de leur cytoplasme, ne présentent pas l'hyperchromatose nucléaire, la pycnose, les noyaux géants, qui sont trouvés dans la forme maligne.

On sera également attentif à préciser la nature de la différenciation glandulaire, habituelle. Les glandules petits, réguliers, non néoplasiques, contrastent avec les larges acini irréguliers carcinomateux du Paget.

Pour conclure,

Les plus récentes études ultra-structurales de la maladie de Paget du sein par GROS et GIRARDIE (1971) ne permettent pas de résoudre le problème de l'origine des cellules de Paget. Pour ces auteurs, ces cellules possèdent des caractères ultra-structuraux d'un cancer mammaire épidermotrope - bien que la possibilité d'une transformation in situ des cellules malpighiennes en cellules de Paget ne soit pas exclue.

V. DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL.

Le diagnostic clinique

se fonde sur l'existence, la nature, l'évolution, la symptomatologie associée de la lésion mamelonnaire, épidermique. Celle-ci pouvant s'accompagner ou non d'une tumeur à distance intra-mammaire.

Cependant, la lésion cutanée mamelonnaire n'est pas cliniquement constante, encore que très fréquente. MAIER en constate l'absence dans 14 cas sur 140 (10 %).

Les altérations du mamelon et de l'aréole varient depuis une fine éruption vésiculaire limitée à une partie du mamelon jusqu'à la destruction complète de l'aréole et du mamelon par une ulcération. La plupart du temps, il existe une érosion érythémateuse parfois recouverte de croûtes qui saignent lorsqu'on les excise, laissant un exsudat purulent. Lorsqu'il y a rétraction du mamelon, l'aréole et le mamelon sont fixés sur la masse sous-jacente. Dans un quart des cas, les malades signalent une grande sensibilité du sein.

Par conséquent une éruption vésiculaire, prurigineuse, du type dermite de contact, unilatérale, limités au mamelon et à l'aréole, doit être considérée comme pagétique jusqu'à preuve du contraire, et doit entraîner la biopsie de cette lésion.

Le diagnostic différentiel

fait éliminer un certain nombre d'affections comme :

- l'exzéma du mamelon, bilatéral, prurigineux.

- l'épithélioma baso-cellulaire pagétoïde de siège para-mamelonnaire et entouré de perles épidermiques caractéristiques.

- la papillomatose bénigne du mamelon lorsqu'elle est ulcérée.

- le psoriasis mammaire .

Très récemment HALPRIN à l'aide d'une iconographie éloquente a montré les différences entre ce psoriasis mammaire et une maladie de Paget eczématiforme puis ulcérée. Dans le premier cas, l'épreuve thérapeutique est décisive. Dans le second cas, il s'agit d'une plaque rouge, d'extension lente au mamelon et à l'aréole, et visiblement sans participation à une affection dermatologique plus généralisée. La lésion est asymptomatique, insidieuse, et trop souvent la malade attend des mois avant de consulter, alors même qu'aucune masse intra-mammaire n'est encore perceptible. Fait aggravant pour le diagnostic, l'évolution se fait non pas d'une seule tenue, mais par poussées et rémissions et la lésion répond souvent bien, temporairement au traitement anti-inflammatoire.

Le diagnostic de Paget du mamelon ne peut donc se faire que si l'on y pense...

En effet, ce diagnostic est deux fois plus souvent méconnu pendant une période de temps plus ou moins prolongée que dans les autres formes de cancers du sein. DUTRA estime que ce retard est d'au moins 5 mois par rapport aux autres néoplasies mammaires.

Mammographie

La mammographie doit obligatoirement faire partie du bilan de cette affection car elle peut fournir au clinicien des renseignements précieux.

Un signe radiologique bien que non constant, est caractéristique de la maladie de Paget : la présence de microcalcifications mamelonnaires surtout aréolaires, ou suivant le trajet des canaux galactophores. Parfois la mammographie vient confirmer l'existance et les caractères d'une tumeur découverte à l'examen clinique.

Parfois elle permet de découvrir cette tumeur lorsque l'examen clinique est négatif en dehors de l'existence des lésions aréolaires et mamelonnaires.

Diagnostic cytologique

C'est la première étape du diagnostic anatomopathologique, sa positivité conduisant obligatoirement au diagnostic histologique. Parfois au contraire c'est l'aspect histologique de la biopsie qui mène au contrôle cytologique.

Il est recommandé de faire le plus grand nombre possible d'étalements, cinq à six lames. Le prélèvement se fait soit directement, par apposition des lames sur la lésion préalablement nettoyée ou décroûtée à l'éther, soit en exécutant des empreintes sur lames de la tranche de section d'une biopsie. Quelque soit le mode de prélèvement, il y a lieu de ne pas étaler trop vigoureusement afin de ne pas altérer ou disséminer les cellules recueillies.

Pour ce qui est de la fixation et des colorations, un jeu de lames sera immédiatement fixé dans l'alcool-éther, puis sera coloré selon la méthode de Papanicolaou ; un autre jeu de lames sera fixé à l'alcool méthylique pur, ou au May-Grunwald, puis sera coloré au Giemsa ; d'autres lames enfin seront colorées selon l'Hotchkiss Mac Manus, ces frottis pourront avec bénéfice être étudiés par les méthodes fluorescentes.

La lecture sera d'abord panoramique au faible grossissement, avant l'examen à l'immersion. Les cellules anormales ou suspectes, pourront de cette façon être plus rapidement repérées.

Aspects cytologiques : divers éléments cellulaires sont alors observées sur les frottis, en nombre variable :

* cellules épidermiques: certaines proviennent de la couche malpighiennes, les autres apparaissent aux différents stades de leur kératinisation avec des noyaux à tendance pycnotique. Il s'agit de cellules dont les caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques n'ont rien d'anormal ;

* cellules sanguines et dermiques : Il s'agit de lymphocytes, de plasmocytes, de cellules inflammatoires formant la stroma-réaction. Il faut savoir que certains histiocytes, de grande taille, pourraient être considérés comme pathologiques. Mais les proportions entre le noyau et le cytoplasme, rapport dit nucléo-cytoplasmique N/C sont normales. Parfois on observe des inclusions, mais les nucléoles font défaut.

* cellules provenant des conduits galactophoriques ou des glandes apocrines : leur cytoplasme est vacuolisé, et on saura s'attacher à l'aspect des noyaux.

* cellules malignes : on connait les critères classiques de maladie en cytologie cancérologique. Il s'agit de modifications morphologiques, dimensionnelles, et d'anomalies cytoplasmiques. On constatera une acidophilie, des limites plus ou moins nettes ; des anomalies nucléaires surtout, hyperchromasie, irrégularité, augmentation de la taille du noyau, ce qui entraine une élévation du rapport N/C, la présence de gros nucléoles, très visibles à la coloration par Giemsa qui leur donne une coloration bleutée ; on peut encore voir des noyaux multiples. Enfin, des figures mitotiques peuvent être observées.

Nous avons dit ce qu'il faut penser des cellules claires, qui appartiennent à la cytologie normale de l'épiderme mamelonnaire, mais qui, dans la maladie de Paget prennent des aspects bien particuliers si on les recherche attentivement : noyau volumineux, hyperchromatique, amas de chromatine, cytoplasme vacuolé, pâle, aux granulations PAS positif résistant à la digestion diastasique. Tous ces critères se retrouvent dans les prélèvements du Paget mamelonnaire, et aussi vulvaire. TEMIME dit avoir rencontré dans un cas sur cinq des cellules arrondies avec un cerne basophile plus foncé, donnant une ressemblance avec les cellules à manteau de type dyskératosique. Cet auteur insiste sur la fréquence de la vacuolisation du cytoplasme des cellules rencontrées, et qui signe la malignité.

L'étude histochimique (STRAUSS) montre que les cellules pagétiques ne sont pas malpighiennes mais proviennent de la dégénérescence

des cellules épithéliales apocrines, glandulaires : d'où l'intérêt de la constatation de granulations polysaccharides, PAS positif et mucicarminophiles. Ces granulations se retrouvent également dans le Paget vulvaire ; la présence de ces granulations mélaniques, de leur coloration particulière, permet de différencier le Paget vulvaire d'une maladie de BOWEN (LENOX).

VI. TRAITEMENT.

Il ne semble pas que la maladie de Paget lorsqu'elle comporte un carcinome sous-jacent, observe à d'autres règles thérapeutiques que les autres formes d'épithéliomas mammaires.

Mastectomie simple ou radicale ?

Le choix est guidé par l'état local et général des malades.

MAIER dans une série de 137 malades pratique:

- 99 mastectomies radicales,
- 31 mastectomies simples,
- 7 biopsies chirurgicales.

Sur les 31 malades ayant eu une mastectomie simple, 16 représentaient l'indication de choix de la maladie de Paget et 15 présentaient un état général contre indiquant une intervention large.

La mastectomie radicale semble surtout indiquée lorsqu'il existe une masse tumorale intra-mammaire ou une suspicion d'envahissement ganglionnaire axillaire sans masse tumorale palpable. L'on pense aussi donner à la malade toutes les chances d'une survie à 5 ans.

MAIER a aussi obtenu chez 88 malades une survie à 5 ans ou plus dans 45 cas (52,3 %). Les résultats ont été plus mauvais en cas de masse intra-mammaire découverte lors de l'intervention. Dans cette éventualité, le taux de survie est lié à la présence et à l'importance de l'envahissement ganglionnaire.

La mastectomie simple était encore récemment considérée par de nombreux auteurs comme l'intervention de choix dans la maladie de Paget du sein.

Pour MAIER, le taux de survie global à 5 ans après mastectomie simple n'atteint que 37,6 % (6 malades sur 31). Pourtant parmi les 16 malades chez lesquelles avait été décidé une mastectomie simple, 9 présentaient une masse tumorale palpable : leur survie à 5 ans sans récidive a été de 67 %.

Enfin pour MAIER les malades n'ayant eu qu'une biopsie chirurgicale du fait de l'extension du processus et de la médiocrité de leur état général, les résultats sont évidemment mauvais. Sur 5 cas de cette catégorie, il enregistre 3 décès en moins d'un an par métastases diffuses, une malade traitée par radiothérapie et ovariectomie a survécu 6 ans, une autre malade après avoir refusé tout traitement a survécu 5 ans, succombant à la généralisation de ses métastases.

Actuellement

1/ La mastectomie simple avec dissection des 2/3 du contenu axillaire inférieur et conservation des muscules pectoraux est le traitement de choix lorsqu'il n'existe pas de masse palpable à l'examen clinique.

Si les ganglions axillaires sont envahis ou s'il s'agit d'un cancer infiltrant du sein, une mastectomie radicale complète doit être alors pratiquée.

2/ La mastectomie radicale est indiquée dans les cas de maladie de Paget avec une masse palpable à l'examen clinique. Lorsqu'il existe de plus un envahissement clinique des ganglions axillaires ou si le carcinome est intra-canalaire et infiltrant la mastectomie radicale doit être élargie à la chaine mammaire interne ou associée à une irradiation post-opératoire de celle-ci (42 % des carcinomes infiltrants situé en dehors de l'aréole et s'accompagnant d'un envahissement des ganglions axillaires présentaient des métastases de la chaine mammaire interne).

Facteurs influençant ces résultats

On s'est demandé si l'âge intervenait dans les taux de survie :

Les femmes de 60 à 69 ans on eu dans la statistique de MAIER un taux de survie à 5 ans de 71 % alors que chez les femmes de moins de 40 ans aucune survie n'a atteint 5 ans.

Le facteur ménopause parait intervenir de façon décisive dans les survies : - chez les femmes préménopausées, 10 porteuses d'adénopathies axillaires envahies au moment de l'intervention avaient toutes succombé au terme des cinq années, 5 sur 9 sans adénopathies vivaient encore au bout de 5 ans.

- chez les femmes ménopausées avec adénopathies axillaires envahies, 7 sur 21 ont survécu à 5 ans, alors que 26 sur 27 ont survécu à 5 ans lorsqu'elles ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaires, signe d'importance capitale dans le pronostic.

Enfin, dans les résultats thérapeutiques, on retrouve comme dans toutes les localisations cancéreuses, l'importance décisive du délai apporté à l'établissement du diagnostic :

On trouve dans la littérature américaine un délai moyen :

- de 13,8 mois chez 48 femmes présentant une masse intra-mammaire palpable : 18 survivaient à 5 ans.

- de 13,2 mois chez 40 femmes sans masse intra-mammaire palpable : 28 survivaient à 5 ans.

Cependant en divisant d'une façon arbitraire ce délai en deux périodes : six mois ou moins, ou plus de six mois à partir des premiers symptômes, on n'arrive pas aux différences massives attendues, puisqu'en cas de délais courts la survie à 5 ans est globalement de 48 % et qu'en cas de délai supérieur à six mois, la survie à 5 ans est globalement de 57 %... Il est difficile d'expliquer pourquoi des

résultats thérapeutiques souvent meilleurs sont obtenus lorsque la malade a été opérée tardivement ; sans doute peut-on admettre le fait que les malades qui consultent tôt sont surtout celles chez qui une masse est déjà palpable : ce sont donc les plus mauvais cas qui sont vus les plus précocement et qui donneront les moins bons résultats. L'importance du délai n'est donc qu'un facteur secondaire.

Ajoutons que ces taux de survie si surprenants par leur médiocrité ne valent que pour le délai à 5 ans, la mortalité avant et après cette date suivant de beaucoup plus près la gravité de l'affection au moment de l'intervention.

En conclusion

La présence ou l'absence de métastases axillaires restent décisives dans le pronostic du Paget du sein.

Chaque fois que le carcinome mammaire sous-jacent en était encore à la phase pré-invasive, avec développement encore in situ, la mastectomie simple a été très efficace, mais son succès ne peut être estimé que rétrospectivement. On ne peut donc adopter systématiquement cette méthode chaque fois que le Paget ne comporte pas de tumeur mammaire perceptible.

Le Paget du sein ne parait pas plus hormono-dépendant que les autres cancers mammaires, pourtant les résultats de la chirurgie sont beaucoup plus mauvais chez les femmes encore réglées que chez les ménopausées.

VII. RESULTATS.

Les résultats vont dépendre, comme pour les épithéliomas du sein du délai écoulé, entre le début de la symptomatologie et le traitement et surtout de la présence ou l'absence d'une masse tumorale intra-mammaire et de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

Les résultats globaux de survie à 5ans sans récidive d'après les publications sont bas; inférieurs à 50 %. On aurait pu s'attendre à des chiffres plus élevés en raison de la présence de l'ulcération mamelonnaire qui aurait pu amener les malades à consulter rapidement. Il n'en est rien ; ce qui prouve bien que cette ulcération n'est qu'un signe tardif d'un cancer plus profondément situé.

Résultats en fonction du délai du diagnostic clinique.

MAIER a particulièrement étudié cette notion sur une série de 88 malades. Il divise arbitrairement le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic en deux périodes : avant 6 mois (délai court), après 6 mois (délai long).

	Délai du diagnostic clinique	
	<6 mois	>6 mois
Erosion du mamelon isolée	14 / 21	15 / 19
Erosion du mamelon avec masse palpable.	7 / 20	14 / 20
Masse palpable seulement	1 / 5	0 / 3
TOTAL	22 / 46 (48%)	29 / 42 (69%)

Survie à 5 ans sans récidive.

Résultats en fonction des dimensions de la tumeur mammaire palpable.

Comme tous les épithéliomas mammaires, la survie est inversement proportionnelle aux dimensions de la tumeur mammaire, ce qu'explique l'augmentation de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

Pour ADAIR, le pourcentage de survie à 5 ans est le suivant:

Dimensions en cm	Pourcentage de survie à 5 ans
> à 2.	59
2 à 3	57
3 à 4	44
4 à 5	43

Résultats en fonction de la forme anatomopathologique de la tumeur mammaire.

Nous pouvons ici comparer les pourcentages de survie à 5 et IO ans des carcinome mammaires infiltrants selon leur nature anatomopathologique et selon l'envahissement ou l'intégrité des canaux galactophores (BERG et ROBBINS, Memorial cancer Center).

Forme anatomopathologique .	Pourcentage de survie	
	A 5 ans	A IO ans
Infiltration canaliculaire	54	38
Carcinome lobulaire	50	32
Comedo carcinoma	73	58
Medullary carcinoma	63	50
Epithélioma colloïde	73	59
Epithélioma papillaire	83	56

Sur le plan purement histologique, les appréciations sont assez divergentes : BLACK pense que le pronostic est meilleur en cas de haut degré nucléaire et de forte histiocytose sinusale, alors que BERG repousse toute influence sur l'évolution de l'histiocytose constatée dans les sinus glandulaires . Les carcinomes circonscrits infiltrants ductaux avec réaction plasmocytaire ont été considérés comme de pronostic plus favorable que ceux sans ces réactions. On pourrait penser que les plasmocytes représentent une réponse immunologique contribuant à une évolution plus lente et plus bénigne de la tumeur.

Résultats en fonction de la présence ou non d'une masse tumorale intra-mammaire.

C'est la constatation d'une masse tumorale intra-mammaire associée à la lésion superficielle mamelonnaire qui règle le pronostic :

- COLCOCK et SOMMOERS, de la Clinique Lahey, déclarent n'avoir eu aucun cas de guérison après mastectomie radicale lorsqu'une telle masse était perceptible,

- Dans les mêmes conditions, HELMAN et KLIMAN, au Hammersmith Hospital de Londres, n'ont aucune survie après 5 ans.

Dans une série du Memorial Hospital rapportée par Mac DIVITT et STEWART en 1968 et portant sur 43 malades :

* 24 malades présentaient cliniquement une masse tumorale intra mammaire ; la survie à 5 ans sans récidive n'a été que de 25 % (6 malades),

* 19 malades ne présentaient pas cliniquement de masse tumorale intra-mammaire ; la survie à 5 ans a été de 68 % (13 malades).

Sur ces 43 malades, 38 fois la masse tumorale a été découverte ou confirmée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire 14 malades ont une survie de 5 ans. (6 avec masse clinique et 8 sans masse clinique).

Il est particulièrement intéressant de noter que chez 5 malades, aucune masse n'existait cliniquement ni à l'examen anatomopathologique et que toutes survivaient à 5 ans.

		Examen anatomopathologique de la pièce opératoire.		Survie à 5 ans sans récidive.	
		positif	négatif	Nombre de malades	%
Masse clinique intra-mammaire	24	24		6	25
Pas de masse clinique	19	14	5	8 5	68
TOTAL	43	38	5	19	

Survie à 5 ans sans récidive en fonction de la présence ou non d'une masse intra-mammaire (MAC DIVITT et STEWART)

Dans une autre série des mêmes auteurs portant sur 31 malades présentant uniquement un carcinome ductal avec Paget du mamelon : toutes étaient en vie après 5 ans.

Il semble donc que la présence ou l'absence de la masse tumorale intra-mammaire soit décisive pour le pronostic et qu'une lésion pagétique localisée au mamelon bénéficie d'une relative bénignité : c'est donc là un argument de plus, s'il en était besoin, d'établir un diagnostic aussi précocement que possible.

Résultats en fonction de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

Pour ASHIKARI (1970), le pronostic de la maladie de Paget du sein est très favorable dès que le diagnostic et le traitement sont suffisamment précoces.

Il se fonde sur 209 cas de Paget histologiquement vérifiés et recueillis entre 1950 et 1968 au Memorial Hospital :

- 96 malades ne présentaient pas de masse tumorale à l'examen clinique :

* Parmi elles, 63 malades montraient à l'intervention un carcinome intra-ductal non infiltrant, et aucun envahissement axillaire n'était trouvé.

* Les 33 autres malades montraient un carcinome infiltrant, et un envahissement ganglionnaire axillaire était trouvé 13 fois.

- 113 malades présentaient une masse tumorale à l'examen clinique :

* 106 malades montraient lors de l'intervention un carcinome infiltrant et un envahissement ganglionnaire axillaire était trouvé 74 fois.

* 7 malades montraient un carcinome non infiltrant ne s'accompagnant pas d'envahissement axillaire.

ASHIKARI montre ainsi que chez les malades sans masse tumorale palpable :

1) En présence d'un carcinome intra-ductal non infiltrant, sous-jacent au mamelon et ne s'accompagnant pas d'adénopathie axillaire (63 cas), le pourcentage de survie sans récidive à 5 ans atteint 100 %.

	Nombre de cas	Infiltration tumorale	Envahissement ganglionnaire axillaire	Survie sans récidive à 5 ans en pourcentage
PAS DE MASSE CLINIQUE.	96	63 carcinomes NON INFILTRANTS	63 N^-	100
		33 carcinomes INFILTRANTS	20 N^-	96,8
			13 N^+ < o	80
			13 N^+ > o	50
MASSE CLINIQUE INTRA MAMMAIRE.	113	7 carcinomes NON INFILTRANTS	7 N^-	73
		106 carcinomes INFILTRANTS	32 N^-	
			74 N^+ < o	41
			74 N^+ > o	20

Résultats en fonction de la présence ou non d'une masse tumorale mammaire et de l'envahissement ganglionnaire axillaire (selon ASHIKARI).

2° Si le carcinome est infiltrant, mais sans envahissement ganglionnaire axillaire (20 cas sur 33) le pourcentage de survie à 5 ans est de 96,8 %. Ce pourcentage tombe à 80 % s'il existe un envahissement ganglionnaire axillaire inférieur. Enfin il est de 50 % si l'envahissement se situe au niveau des ganglions axillaires moyens et supérieurs.

- Chez les malades présentant une masse tumorale à l'examen clinique :

1/ S'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire axillaire le pourcentage de survie à 5 ans est de 73 %.

2/ Il est de 41 % si l'envahissement ganglionnaire axillaire est bas situé, et de 20 % si l'envahissement est moyen et supérieur.

Voir tableau page 34

En résumé :

Les malades sans masse palpable ont une survie à 5 ans, sans récidive de 92 %,

Les malades avec masse tumorale palpable ont une survie à 5 ans sans récidive de 42 %. Ces chiffres se rapprochent de ceux publiés par HAAGENSEN sur une série cependant moins importante.

Type clinique	Nombre de cas	Survie à 5 ans sans récidive
Erosion mamelonnaire sans tumeur palpable	9	67 %
Erosion mamelonnaire avec tumeur palpable	43	43 %
TOTAL	52	48 %

Pour conclure :

Les survies globales à 5 ans sans récidive de la maladie de Paget du sein sont voisines de 50 %.

Elles sont nettement inférieures à celles obtenues pour tous les carcinomes mammaires qui sont de l'ordre de 62 %.

VIII. OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Nous apportons quarante deux observations recueillies de 1955 à 1967 à la Fondation Curie-Institut du Radium, Section Médicale et Hospitalière, toutes concernant des maladies de Paget du sein.

Nous reprendrons, un à un, les différents aspects vus plus haut, lors de l'exposé des travaux antérieurement publiés.

Nous verrons que par certains côtés, nos observations concordent avec les vues généralement acceptées par la majorité des auteurs, acec cependant quelques variantes que nous aurons à souligner.

I. Répartition des malades selon l'âge.

40 à 50 ans	50 à 60 ans	60 à 70 ans	70 à 80 ans
3 *	15 **	15	9

* encore réglées
** toutes ménopausées.

Dans l'ensemble, nos malades sont plus âgées que celles des statistiques publiées.

Nous retrouvons cependant, comme pour MAIER un pic de fréquence entre 60 et 70 ans pour la maladie de Paget du sein, tandis que pour tous les autres carcinomes mammaires, ce pic se situe entre 40 et 49 ans.

D'autre part le diagnostic de maladie de Paget est établi 8 ans plus tard que pour 4 carcinomes mammaires (58 ans contre 50 ans).

II. Délai entre le premier symptôme clinique et la première consultation.

0 à 6 mois	7 mois à I an	> I an	Indéterminé
16	12	10	4

Sur les 16 malades dont le délai était inférieur ou égal à 6 mois, 15 fois le premier symptôme a été la présence d'une ulcération du mamelon associée ou non à une tumeur mammaire palpable (3 fois).

On voit donc l'importance de cette ulcération du mamelon dans le diagnostic clinique précoce de la maladie.

III. Examen clinique lors de la première consultation.

a) au niveau du mamelon et de l'aréole.

Ulcération du mamelon	Croûtelles du mamelon	Ecoulement séreux par le mamelon	Erythème du mamelon
35	5	I	I

b) fréquence d'une tumeur mammaire.

Tumeur palpable		Pas de tumeur
sociée à une sion du mamelon	isolée	25 +
16	I	

+ parmi les 25 cas ne présentant pas de tumeur mammaire palpable, 2 tumeurs ont été découvertes par la mammographie.

c) Fréquence de l'envahissement ganglionnaire axillaire d'après l'examen clinique du sein.

	Envahissement confirmé +
Ulcération seule	1 ++
Ulcération + masse	7

+ soit par ponction cytologique,
soit par examen histopathologique,
soit par les deux.

++ correspond à une des deux tumeurs découvertes par la mammographie.

Ce tableau montre bien que la présence d'une tumeur intra-mammaire associée à une ulcération du mamelon est déterminante dans la fréquence de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

d) Fréquence de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

Comme nous le verrons ultérieurement un groupe de malades a été traité soit par chirurgie seule, soit par association radio-chirurgicale, soit uniquement par radiothérapie.

Parmi nos 42 malades, 12 présentaient des ganglions axillaires cliniquement significatifs (N1 b).

* l'envahissement métastatique de ces ganglions a été vérifié 8 fois soit par un examen cytologique à l'aiguille fine ou par l'examen histopathologique de la pièce d'évidement axillaire.

* parmi les cas, 4 cas restants ; 2 fois la ponction cytologique s'est révélée négative et ces 2 malades ont été irradiés, 2 fois il n'y avait pas eu de ponction cytologique, l'un a été irradié, l'autre a subi une mastectomie radicale et les ganglions axillaires se sont révélés indemnes d'envahissement.

Il faut ajouter que parmi les 23 malades qui ont été opérées :

- 19 fois il n'existait pas d'adénopathie axillaire (No) ou celle ci était cliniquement banale (N1 a) ; 20 fois l'examen anatomopathologique de la pièce d'évidement s'est révélé négatif.

- 4 fois il existait une adénopathie cliniquement significative (N1 b) ; 3 fois l'examen anatomopathologique de la pièce d'évidement montrait un envahissement.

e) Fréquence de l'envahissement ganglionnaire sus-claviculaire d'emblée.

Cette localisation, contrairement à ce qui a eu lieu dans les

autres formes de cancer du sein, ne semble pas avoir attiré l'attention des différents auteurs.

Pour notre part, nous notons 1 cas cliniquement significatif, non vérifié par ponction cytologique, mais avec envahissement ganglionnaire axillaire vérifié par ponction cytologique.

Nous résumerons ces différents chapitres par les deux tableaux suivants :

	No/N1 a	N1 b	N_2	Total
Lésion mamelonnaire isolée	23	2	0	25
Lésion mamelonnaire + tumeur	6	10	0	16
Tumeur isolée	1			1
TOTAL	30	12	0	42

Examen clinique des ganglions axillaires selon la lésion mammaire initiale.

	Nombre de cas	Examen clinique de l'aisselle	Envahissement ganglionnaire
Lésion mamelonnaire isolée	25	No/N1a - 23	0
		N1 b - 2	1
Lésion mamelonnaire + tumeur	16	No/N1a - 6	0
		N1 b - 10	7
		N_2 - 0	
Tumeur isolée	1	No/N1a - 1	

Fréquence de l'envahissement ganglionnaire selon l'examen clinique du sein et de l'aisselle.

TRAITEMENT ET RESULTATS

A) TRAITEMENT

A la Fondation Curie, le traitement de nos 42 malades présentant une maladie de Paget du sein s'est effectué selon trois modalités :

1) Intervention chirurgicale d'emblée ..... 19 cas

2) Irradiation à visée exclusive ..... 19 cas

3) Association radio-chirurgicale ..... 4 cas

1) Le traitement chirurgical d'emblée a consisté dans tous les cas seuf un, en une amputation large du sein avec ou sans évidement de la chaine mammaire interne.

Voir tableau page 44

- 19 interventions chirurgicales larges sur 42 malades ont été réalisées d'emblée,

  * 18 fois l'examen clinique de l'aisselle ne montrait pas d'adénopathie (No) ou celle-ci était cliniquement banale (N1a),

  * 1 fois l'examen clinique était significatif (N1b).

Aucun envahissement des ganglions axillaires n'a été découvert lors de l'examen anatomopathologique de la pièce d'évidement ainsi qu'au niveau de la chaine mammaire interne.

- La mastectomie radicale (12 fois) semble avoir été indiquée lorsqu'il n'existait qu'une lésion mamelonnaire isolée (10 fois) ne s'accompagnant pas d'adénopathie axillaire (No) ou si celle-ci était cliniquement banale (N1a).

2) L'irradiation à visée exclusive a été réalisée dans 19 cas soit par Radiothérapie conventionnelle à 200 KV, soit par Télécobalt.

Tableau page 45

	Nombres d'interventions	Examen clinique du sein		Examen clinique de l'aisselle		Envahissement ganglionnaire
Mastectomie radicale	12	Lésion mamelonnaire isolée	10	No/N1a	11	0
		Lésion mamelonnaire + tumeur	1	N1b	1	
		Tumeur isolée	1			
Mastectomie radicale associée à un curage de la chaine mammaire interne.	6	Lésion mamelonnaire isolée	4	No/N1a	6	0
		Lésion mamelonnaire + tumeur	2	N1b	0	
		Tumeur isolée	0			
Mastectomie avec évidement du premier relai axillaire	1	Lésion mamelonnaire isolée	1	No/N1a	1	0
		Lésion mamelonnaire + tumeur	0	N1b	0	
		Tumeur isolée	0			
T O T A L	19			No/N1a	18	0
				N1b	1	

Interventions chirurgicales d'emblée.

	Nombre de malades irradiés	Examen clinique du sein		Examen clinique de l'aisselle	
RX à 200 KV.	6	Lésion mamelonnaire isolée	4	No/N1a	4
		Lésion mamelonnaire + tumeur	2	N1b	2
		Tumeur isolée	0		
Cobalt 60	13	Lésion mamelonnaire isolée	6	No/N1a	7
		Lésion mamelonnaire + tumeur	7	N1b	6
		Tumeur isolée	0		
T O T A L	19			No/N1a	11
				N1b	8

Irradiation à visée exclusive.

3) L'association radio-chirurgicale

4 fois une intervention chirurgicale a dû compléter le traitement radiothérapique, à la demande pour non-stérilisation de la tumeur mammaire ou pour reprise évolutive.

Voir tableau page

En résumé

Sur les 42 malades traités, 12 présentaient des ganglions axillaires cliniquement significatifs (N1b) :

- parmi les 4 ayant subi une intervention chirurgicale d'emblée ou à la demande, 3 présentaient un envahissement métastatique.

- parmi les 8 ayant été irradiés, 5 fois l'envahissement métastatique a été prouvé par ponction cytologique.

Modalité de traitement	N1 b	Envahissement ganglionnaire
Chirurgie seule 19 malades	I	0
Radiothérapie seule 19 malades	8	5 *
Association radiochirurgicale 4 malades	3	3
TOTAL : 42 malades	12	8

* envahissement prouvé par ponction cytologique.

	Nombre de malades	Examen clinique du sein		Examen clinique de l'aisselle		Envahissement ganglionnaire
Radiothérapie à 200KV suivied'une mastectomie radicale	2	Lésion mamelonnaire + tumeur	2	No/N1a N1b	0 2	2
Cobalt 60 suivi d'une mastectomie radicale.	2	Lésion mamelonnaire + tumeur	2	No/N1a N1b	1 1	1
T O T A L	4			No/N1a N1b	1 3	3

Association radio-chirurgicale.

Au point de vue traitement:

Les malades ne présentant pas d'adénopathie axillaire cliniquement significative ont subi une intervention chirurgicale.

Les malades qui présentaient une adénopathie axillaire clinique ment significative dont l'envahissement avait été prouvé ou non par ponction cytologique ont été irradiées.

B) RESULTATS.

Les résultats globaux à 5 ans sont les suivants :

Sur nos 42 malades :

* 31 malades sont en vie à 5 ans, sans signe de récidive ou de métastase à distance,

* 11 malades sont décédées plus ou moins rapidement de l'évolution de leur maladie,

Il est à remarquer que grâce à une surveillance régulière et attentive, aucun malade n'a été perdu de vue.

Si l'on examine ces résultats d'après les modalités thérapeutiques employées (tableau page 49), il semble à première vue que la survie à 5 ans sans récidive serait plus importante par chirurgie d'emblée. Ceci peut s'expliquer par le fait, comme nous l'avons déjà fait remarquer, que la chirurgie a été indiquée lorsqu'il n'existait qu'une lésion mamelonnaire isolée ne s'accompagnant pas cliniquement d'adénopathie axillaire.

L'indication radiothérapique n'a en effet été posée que pour les cas les plus évolués, présentant une lésion mamelonnaire associée très fréquemment à une tumeur mammaire et à une adénopathie axillaire.

	Survie à 5 ans sans récidive.
Chirurgie d'emblée	17 / 19
Irradiation à visée exclusive	13 / 19
Association radio-chirurgicale	1 / 4
T O T A L	31 / 42

Résultats d'ensemble à 5 ans.

Nous pouvons d'autre part, examiner ces résultats d'après l'examen clinique de la glande mammaire et de l'aisselle.

Lorsque la lésion mamelonnaire est isolée, la guérison à 5 ans sans récidive a été obstenue 23 fois sur 25 malades.

Lorsqu'une tumeur est associée à la lésion mamelonnaire, la guérison a été obtenue 7 fois sur 16 malades.

Enfin, la seule tumeur mammaire isolée a guéri.

	No / N1a	N1 b	Total
Lésion mamelonnaire isolée	CHI.....12/14 RØ..... 9/9 RØ+CHI.... 0	1/1 1/1 0	23 / 25
Lésion mamelonnaire + tumeur	CHI..... 3/3 RØ..... 1/2 RØ+CHI.... 1/1	2/7 0/3	7 / 16
Tumeur mammaire isolée	CHI..... 1/1 RØ..... 0 RØ+CHI.... 0	0 0 0	1 / 1

Guérisons à 5 ans en fonction de l'examen clinique de l'aisselle

CHI : chirurgie
RO : radiothérapie
RO+CHI : radio-chirurgical

	Chirurgie	Radiothérapie	Radiothérapie et chirurgie
Lésion mamelonnaire isolée	I3 / 15	10 / 10	
Lésion mamelonnaire et tumeur	3 / 3	3 / 9	1 / 4
Tumeur mammaire isolée	1 / 1	0	0
T O T A L	17 / 19	13 / 19	1 / 4

Guérisons à 5 ans en fonction du traitement.

	No/ N1a	N1b
Chirurgie seule	16 /18	1/1
Radiothérapie à visée exclusive	10/11	3/8
Association radio-chirurgicale	1/1	0/3

Guérison à 5 ans en fonction du traitement et de l'état des ganglions axillaires.

Il semble donc que les résultats les plus satisfaisants sont ceux obtenus par la chirurgie seule : mastectomie radicale avec ou sans curage de la chaine mammaire interne.

On comprend alors que bien des auteurs ne mentionnent pratiquement par les indications de la radiothérapie dans le traitement de la maladie de Paget du sein et même la déconseille (HAAGENSEN).

Mais il faut faire intervenir le choix de ces indications qui concernent souvent des cas très évolués, avec envahissement ganglionnaire axillaire, ne pouvant bénéficier de la chirurgie.

En d'autres termes, cette dernière serait bénéfique parce que s'adressant surtout aux cas jugés défavorables.

-Nous essaierons de voir pour terminer quels sont <u>les facteurs de pronostic</u>:

Nous étudierons successivement le pronostic :

* en fonction de l'envahissement ganglionnaire axillaire,

* en fonction de la présence d'une tumeur associée à la lésion mamelonnaire,

* en fonction du délai écoulé entre le premier symptôme et le traitement.

1/ <u>Influence de l'adénopathie axillaire</u>

La présence d'un ganglion axillaire est de très mauvais pronostic.

Rappelons que notre série comportait 12 adénopathies axillaires cliniquement significatives (N1b).

-Parmi les 19 malades traitées par chirurgie seule , une seule présentait un ganglion N1b : il est guéri à 5 ans - Il s'agit du malade dont l'examen anatomopathologique de la pièce d'évidement était négatif.

0 à 6 mois	10	16
7 mois à 1 an	9	12
I an	8	10
Indéterminé	4	4

Guérison à 5 ans en fonction du délai écoulé entre le premier signe clinique et le traitement.

Il est, ici, difficile de se prononcer d'une façon nette sur le délai écoulé avant le traitement comme facteur de pronostic.

4/ Nous terminerons ce chapitre par l'étude des échecs.

13 malades sont décédées :

* 11 décès par métastases (2 malades ont vécu 6 ans et I0 ans avant l'apparition de celles-ci).

* 1 décès par cartiopathie,

* 1 décès indéterminé.

Voir tableau page 54

Ce tableau nous confirme, s'il en était encore besoin, l'importance gravissime et fondamentale dans le pronostic de :

1/ La présence au niveau du sein d'une tumeur palpable associée à la lésion mamelonnaire.

2/ La présence au niveau du creux axillaire d'une adénopathie cliniquement significative.

- Parmi les 19 malades traités par irradiation exclusive, 8 présentaient des ganglions N1b; 5 fois leur envahissement avait été prouvé par ponction cytologique : 3 malades sont vivants à 5 ans sans récidive :

* 2 malades ayant eu une ponction cytologique positive,

* 1 malade ayant eu une ponction cytologique négative.

- Parmi les 4 malades traités par association radio-chirurgicale, 3 présentaient des ganglions N1b ; 3 fois leur envahissement a été prouvé par l'examen de la pièce d'évidement. Ces 3 malades sont décédés très rapidement par métastase.

Nous voyons donc que sur les 12 malades présentant une adénopathie axillaire N1b, 11 ont été irradiés, 4 seulement sont guéris à 5 ans dont 3 par irradiation seule.

La présence d'une adénopathie cliniquement significative au niveau de l'aisselle est donc déterminante pour le pronostic.

2/ Influence d'une tumeur associée à la lésion mamelonnaire.

7 guérisons sur 16 malades ont été obtenues :

- 3/3 par chirurgie,
- 3/9 par radiothérapie,
- 1/4 par association radio-chirurgicale.

Rappelons seulement que 23 guérisons sur 25 malades ont été obtenues lorsqu'il n'existait qu'une lésion mamelonnaire isolée.

3/ Influence du délai écoulé entre le premier symptôme et le traitement.

	Clinique	Ganglions axillaires	Traitement	Cause du décès	Date du décès après la fin du traitement
I	ULC	No N1a (N^-)	CHI	M	3 ans
2	ULC	No N1a	RO	M	11 ans
3	ULC	No N1a (N^-)	CHI	cardiopathie	2 ans
4	ULC + T.	N1b ($cyto^-$)	RO	M	11 mois
5	ULC + T.	N1b (N^+)	RO+CHI	M	11 mois
6	ULC + T.	N1b ($cyto^+$)	RO	M	2 ans
7	ULC + T.	No N1a	RO	indéterminé	3 ans
8	ULC + T.	N1b ($cyto^+$)	RO	M	2 ans
9	ULC + T.	N1b (pas de cyto)	RO	M	4 ans
IO	ULC + T.	No N1a	RO	M	6 ans
11	ULC + T.	N1b < cyto +, N +	RO+CHI	M	2 ans
12	ULC + T.	N1b cyto +	RO	M	4ans
13	ULC + T.	N1b < cyto −, N+	RO+CHI	M	1 an

ECHECS.

ULC : ulcération
T : tumeur
M : métastase

RO : radiothérapie
CHI : chirurgie

IX. CONCLUSIONS

La maladie de Paget du sein est une affection indéniablement maligne, caractérisée par une phase initiale superficielle, épidermique, réalisant une lésion aréolaire et mamelonnaire suffisamment pathognomonique pour permettre un diagnostic précoce ou au moins d'orientation. A partir de 42 observations histologiquement certifiées, nous avons repris, dans son ensemble, l'étude de cette affection, sur laquelle planent encore bien des incertitudes.

Depuis la description princeps de Sir John PAGET, les moyens d'étude et d'investigation se sont perfectionnés, permettant de mieux préciser la nature histocytologique de la lésion mamelonnaire et aréolaire, et de suivre de plus près l'histogénèse établissant les rapports topographiques et chronologiques entre l'atteinte superficielle et la tumeur mammaire, intraductale, sous-jacente. A vrai dire, deux hypothèses restent en présence, selon que l'on attribue la primauté aux modifications épidermiques avec propagation ductale, ou à la tumeur intra-mammaire, avec extension périphérique, la première étant plus plausible que la seconde.

La lésion cutanée, eczématoïde, ulcérée, croûteuse devrait donner l'alerte, motiver de la part de la femme, une consultation, de la part du médecin, une étude clinique : palpation objectivant la tumeur sous-jacente, des adénopathies axillaires, et demander une mammographie et surtout un examen histologique pratiquement décisif.

Le pronostic de la maladie de Paget du mamelon se rapproche beaucoup de celui de tous les carcinomes mammaires. Il dépend de la présence ou de l'absence d'une tumeur mammaire associée à la lésion mamelonnaire, de la présence ou de l'absence d'adénopathie axillaire, de l'infiltration ou de la localisation intra-ductale de la tumeur. Le délai entre le premiers signes et le diagnostic, donc le

traitement, semble moins intervenir que pour les autres cancers du sein, et l'on a pu se demander s'il n'existait des différences de potentiel évolutif du Paget, différences malheureusment imprévisibles, et établies rétrospectivement seulement. Le Paget ne semble pas plus hormono-dépendant que les autres formes de cancer du sein, pourtant le pronostic semble aggravé par l'âge, c'est-à-dire l'activité génitale encore présente chez la malade.

Quant au traitement, il est essentiellement chirurgical :

- mastectomie radicale avec ou sans curage de la chaine mammaire interne,
- mastectomie simple avec exérèse du premier relai axillaire.

Les traitements radiothérapiques, semblent moins efficaces. Cette notion peut provenir du fait qu'ils trouvent généralement leurs indications dans les formes cliniquement très évoluées avec adénopathies axillaires.

Nos 42 observations sont bien dans la ligne des cas antérieurement publiés en ce qui concerne :

- les délais écoulés entre le premier symptôme clinique et le traitement, et dont l'importance ne semble pas influencer le pronostic,
- l'âge des malades, ce qui conditionne la proportion des femmes encore réglées et des femmes ménopausées,
- les fréquences respectives des ulcérations, croûtelles, écoulements mamelonnaires, des tumeurs sous-jacentes, et de l'envahissement ganglionnaire axillaire.

Pour ce qui est du traitement et de ses résultats à 5 ans, nous enregistrons :

* 31 malades en vie sans récidive concernant :

  - 17 fois un traitement chirurgical,

- 13 fois un traitement radiothérapique,
- 1 fois un traitement par association radio-chirurgicale.

11 malades sont décédées.

Le Président de Thèse:

Le Doyen de la Faculté
de Médecine PARIS-SUD:

Le Recteur de l'Académie:

BIBLIOGRAPHIE .

ABOUMRAD M. H. , HORN R. C., FINE G.
Lipid secreting mammary carcinoma, report of a case associated with Paget' disease of the nipple.
Cancer avril I963 I6 p. 521-525.

ADAMSONS K; REISFELD D.
Observations on intra-dermal migration of Paget cells.
Am.Journ. Obst. Gyn. I964 90 p. 1274 - 1280.

ASHIKARI R. PARK K. HUVOS A.G. URBAN J.A.
Paget's disease of the breast
Cancer sept. I970 26 p. 680 - 685.

BAILEY A.G. d'AMATO N.A.
Paget's disease of the nipple
Postgrad. Med. octobre I968 44 p. 128 - 131.

BERNHARD C.M.
Paget's disease : clinical discussion and report of three cases.
Ann. Surg. I966 163 p. 931 - 936.

CHRISTOPHERSON W.M.
Prognosis of breast cancer based on pathologic type
Cancer dec. I969 24 p. 1179 - 1181.

CLAGETT O.T.
Treatment of Paget's disease of breast
Journ. Am. Med. Assoc. 29 mars I971 215 p. 2119

COLCOCK B.P. SOMMERS S.C.
Prognosis in Paget's disease of the breast
Surg. Clin. Borth.Am I954 34 p. 773 - 783

COSTELLO C. J.
Breast cancer and 'Paget's disease of the breast "
Arch. Surg. I945 51 p. 262 - 278

CRICHLOW R. W. CZERNOBILSKY B.
Paget's disease of the male breast
Cancer Nov. I969 24 p. 1033-1040

CULBERSON J. D. HORN R. C. jr
Paget'sdisease of the nipple
Arch. Surg. I956 72 p. 224-234

DANIEL P.
Les états cutanés précancéreux
Concours méd. I968 90 p. 8595 -8608

DUTRA F. R.
Paget's disease of the breast; simple nethod of cytological diagnosis
Jour. Am. Med. Assoc. 7 mars I966 195 p. 873-875

EISEN M.J. TAFT R. H.
Cytological diagnosis of mammary cancer associated with incipient Paget's disease of the nipple.
Cancer I951 4 p. 150 -153

ELBOGEN G. A. D.
Zur Kenntnis von "Pagets disease of the nipple"
Festschrift Herrn Hofrat Prof. Dr Hans CHIARI
Vienne Leipzig I908 p. 143 - 156

GROS C.M. LE GAL Y.
Radiologie de la maladie de Paget du sein
Journ. Radiol. Nov. I967 48 p 693 - 695

GROS C. GIRARDIE J.
Données ultrastructurales concernant l'origiene des cellules de Paget du mamelon.
Ann. Dermat. Syph. I971 98 p.57 -62

HAAGENSEN C. D.
Paget's carcinoma of the breast, in
Diseases of the breast Philad. I956 p.456-487 et P;711.

HALPRIN K.M.
A cutaneous clue to mammary carcinoma Paget's disease of the nipple.

HELMAN P. KLIMAN M.

Paget's disease of the nipple ; a clinical review of 27 cases.
Brit. Journ.Surg. I956 43 p. 481 -488

HOLLMAN K.H. VERLEY J.M.

La maladie de Paget du mamelon. Etude de deux cas au microscope électronique.
Ann. Dermatol. Syph. I969 96 p. 37-44

HURIEZ C. BENOIT M. AGACHEP. THOREUX M.

La maladie de Paget mammaire et ses localisations extra-mammaires in. Epithéliomas cutés Paris I961 Masson ed. et Revue du Praticien 1966 I5 p. 2041-2051

INGLIS K.

Paget's disease of the nipple
Oxford Londres I936 p.IO

ISHIBASHI Y. MIYASATO H.

Elektronenmikroskopiche Untersuchungen eines Mammaeren Morbus Paget.
Arch. Klin. exp. Derm. I970 238 p. 258-271

KAY S.

Paget's disease of the nipple
Surg. Gyn. Obst. NoW. I966 123 p.IOIO-IOI4

KISTER S.J. HAAGENSEN C.D.

Pagets'disease of the breast. A pathological and clinical study of 86 cas.
Intern. Symposium mammary cancer Juil.I957 Perugia (Italie)
C.R. p. 189 - 201

LENNOW B. PEARSE A.G.E.

Histochemical caracterisation of specific cells in Paget's disease of vulva.
Obst. Gyn.Brt.Empire I954 61 p. 758 -761

LIARAS H. LUSCAN R. CHASTAING A.

Diagnostic cytologique dans la maladie de Paget du mamelon.
Bull. ALger. Carcinol. I952 5 p. 217 - 218.

MAC GREGOR J.K. MAR GREGOR D.D.
Paget's disease of the breast
Surgery I950 45 p. 562 - 572

MAIER W.P. ROSEMOND G.P. HARASYNjr E.L. AL SALEEM T.I. TASSONI E.M. SHOR S.S.
Paget's disease in the female breast
Surg. Gyn. Obst. juin I969 126 p. 1253 - 1263

MASCARO J.M.
Les tumeurs intra-épidermiques constituées par des cellules claires. Etude particulière de la maladie de Paget du sein et de ses formes extra-mammaires.
Semaine des Hôp. Paris I965 41 p. 474 - 490

MUIR R.
the pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions.
Brt. Journ. Surg. I935 22 p. 728 - 739

MUIR R.
Further observations of Paget's disease of the nipple
Journ. Path. Bact. I939 49 p. 299 - 312.

NANCE F. C. DE LOACH D. H.
Paget's disease of the breast
Ann. Surg. I970 I71 p. 864 - 874

NEUBECKER R. D. BRADSHAW R.P.
Mucin, melanin and glycogen in Paget's disease of the breast.
Ann.Jounr. Clin. Path. I961 36 p. 49 - 53

ORR J. W. PARISH D. J.
The nature of the nipple changes in Paget's disease
Journ. Path. Bact. I962 84 p. 201 - 208

PAGET J.
Disease of the mammary areola preceding cancer of mammary gland.
St Barth. Hosp. Reports I874 I0 p. 87 -89

QUERO R. MASO C.
A rapide mathod useful with differential diagnosis of Paget's disease of the nipple (cytological procedure).
Journ. Invest. Dermat. I958 31 p. 307- 311

RISSANEN P.M. HOLSTI P.
Paget's disease of the breast. The influence of the presence or absence of an underlying palpable tumor on the prognostic and on the choice of treatment.
Oncology I969 23 p. 209 -216

SACHS H.
Cytophotometrische Messungen an Zellen des Morbus Paget der

Mamille und der Vulva.
Arch. Gynäk. I970 209 p. 256 - 261 .

SAGEBIEL R. W.
Ultrastuctural observations on epidermal cells in Paget's disease on the breast.
Am. Journ. Pathol. I969 57 p. 49 -64

SCHWARTZ M.K. BODANSKY O.
Serum 5' -Nucleotidase in patients with cancer
Proc. Am Ass. Cancer Research I965 6 p. 56 -62

SEKIGUCHI S.
Studies on Paget's disease of the nipple and its extramammary occurrence.
Ann. Surg. I971 65 p. 175 - I98

SERAFINO X. MENYE P.A.
Sur un cas de maladie de Paget du sein apparue six ans après hystérectomie et castration pour fibrome utérin.
Bull. Soc. med. Afr.Noire I965 IO p. 89 -92

SICARD A. FLABEAU F. MARSAN C.
Cytodiagnostic des écoulements séro-sanglants par le mamelon.
Presse Med. I955 63 p.III - 112

SMITH E. J. KRON S.D.
Erosive adenomatosis of the nipple
Arch. Derm. I970 I02 p. 330-332

STRAUSS G.
Histochemische Untersuchungen bei pagetische Erkrankung der Vulva. Ztschr. Krebsforsch. I957 61 p. 632 - 648

TAYLOR H.B. NORRIS H.J.
Well-differenciated carcinoma of the breast
Cancer mars I970 25 p. 687 - 692

TEMINE P. CARCASSONNE F. BONNEAU H.
Un cas de maladie de Paget localisée strictement au bout du sein Etude cytologique et histologique.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. I962 p. 132 - 134

TEMINE P. DELORT S. BONNEAU H. SPITALIER J.M.
Un nouveau cas de maladie de Paget localisée à l'extrémité du mamelon particulièrement incipiens.Intérêt confirmé de l'examen cytologique.
Bull. Soc. Fr Derm. Syph I963 p. 120 -121

TEMINE P. BONNEAU H. GRUVEL BUREAU H.
Maladie de Paget de la vulve. Etude cytologique et histochimique.
Bull. Soc. FrDerm. I964 p. 723 - 724

TEMINE P. BONNEAU H. STAHL A. LEBEUF M.
L'apport des examens cytologiques dans le diagnostic de la maladie de Paget mammaire et extra-mammaire.
Presse Med. 22 fev.I967 75 p. 441 - 446

TOKER C.
Some observations on Paget's disease of the nipple
Cancer I961 14 p.653 - 671
Observations on the ultrastucture of a mammary ductule
Journ. Ultrastrc. Research I967 21 p.9 -25
Clear cells of the nipple epidermis
Cancer mars I970 25 p. 601-610
Treatment of Paget's disease of the breast
Journ. Am.Med. Assoc. 29 mars I971 215 p. 2119

TOURAINE R. CIVATTE J.
Tumeurs de nature épithéliale
revue du Praticien I968 I8 p. 4983 - 5056

TZANCK A. MELKI G.R.
Cytodiagnostic de la maladie de Paget
Bull. Soc. Fr. Dermat. I953 p. 226 - 228

VERONESI U. RABOTTI G.
La diagnosi citologica nella maladia di Paget del capezzolo
Il tumori I954 40 p. 204 - 212

VERONESI V. RABOTTI G. C. SIRTORI C.
Il carcinoma intra-duttale epidermotropo della mamella (Cosiddetto morbo di Paget).
Il tumori (suppl.) I955 41 p. 1 - 142

VIMAN L. G. SKOGH M.

Exfoliative cytodiagnosis in four cases of Paget's disease of the nipple.

Acta Derm. Syph. I963 43 p. 32 - 38.

WEILBURG R. D. MILLER G. V. VON POHLE H.C.

Paget's disease of the vulva associated with adenocarcinoma developing in a hidradenoma papilliferum.

Am. Journ. Obst. Gyn. 15 mai I967 98 p. 294 - 295